

## ABSTRACT

CD22 diabodies, in which heavy-chain and light-chain variable regions are linked by a 5-mer linker, were produced based on known sequence information for two types of anti-CD22 antibodies. The two diabodies produced were analyzed for their activity of binding to lymphoma cells and inducing lymphoma cell death (apoptosis). As a result, both diabodies were revealed to bind to the B-lymphoma cell line, "Raji", and to have apoptosis-inducing activity towards Raji cells as well as towards another B-lymphoma cell line: Daudi cells. These results show that minibodies of antibodies that recognize CD22 can be used as apoptosis-inducing agents for tumor cells such as lymphoma cells.

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004年10月14日 (14.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/087763 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07K 16/28,  
C12N 15/62, A61K 39/395, A61P 1/04, 1/16, 3/10, 5/14,  
7/00, 7/04, 7/06, 11/06, 15/08, 17/00, 17/06, 21/04, 25/00,  
27/02, 29/00, 35/00, 35/02, 37/02, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004696

(22) 国際出願日: 2004年3月31日 (31.03.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-096950 2003年3月31日 (31.03.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中  
外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI  
KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間5丁目  
5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 土屋 政幸  
(TSUCHIYA, Masayuki) [JP/JP]; 〒4120038 静岡県御  
殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内  
Shizuoka (JP). 木村 直紀 (KIMURA, Naoki) [JP/JP]; 〒  
3004101 茨城県新治郡新治村永井153番地2 中  
外製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 福田 達也 (FUKUDA,

Tatsuya) [JP/JP]; 〒4120038 静岡県御殿場市駒門1丁  
目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP).

(74) 代理人: 清水 初志, 外(SHIMIZU, Hatsushi et al.); 〒  
3000847 茨城県土浦市御町1-1-1 関鉄つくばビ  
ル6階 Ibaraki (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が  
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,  
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MODIFIED ANTIBODY AGAINST CD22 AND UTILIZATION THEREOF

(54) 発明の名称: CD22に対する改変抗体およびその利用

(57) Abstract: Based on the sequential data of two anti-CD22 antibodies having been published, CD22 diabodies in which variable regions of the heavy chain and the light chain are bonded together via a 5mer linker are constructed. These 2 diabodies are examined in binding to lymphoma cells and activity of inducing cell death (apoptosis). As a result, it is found out that both of these diabodies bind to a Raji cell (i.e., a B lymphoma cell line) and have an activity of inducing apoptosis in the Raji cell and a Daudi cell which is also a B lymphoma cell line. These results indicate that degraded antibodies recognizing CD22 are usable as apoptosis inducers in tumor cells such as lymphocyte cells.

(57) 要約: 既に公開されている二種類の抗CD22抗体の配列情報をもとに、重鎖と軽鎖の変換領域を5merのリンカーで連結させたCD22diabodyをそれぞれ作製した。作製した2種のdiabodyについて、リンパ腫細胞に対する結合及び細胞死 (アポトーシス) 誘導活性の検討を行った結果、これらdiabodyがいずれもBリンパ腫細胞株であるRaji細胞に結合し、さらに、いずれもRaji細胞および同じくBリンパ腫細胞株であるDaudi細胞にアポトーシスを誘導する活性があることが判明した。以上の結果は、CD22を認識する抗体の低分子化抗体がリンパ腫細胞などの腫瘍細胞に対するアポトーシス誘導剤として利用できることを示している。

WO 2004/087763 A1